

УДК 619: 578.831

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Богоявленский А.П., Турмагамбетова А.С., Березин В.Э.

Институт микробиологии и вирусологии, Алматы, e-mail: anpav_63@mail.ru

Поиск новых биологически активных соединений растительного происхождения для лечения и профилактики иммуносупрессии инфекционных заболеваний остается активной частью фармацевтических исследований. Основой противовирусной терапии является воздействие на вирус или его составляющие компоненты на той или иной стадии репродукции. Практическая медицина обладает достаточно внушительным арсеналом противовирусных средств, способных подавлять репродукцию вируса на любой из трех стадий репродукции вируса. Однако противовирусная химиотерапия начинает сталкиваться с серьезной проблемой появления вариантов вируса, устойчивых к тем или иным препаратам. Описаны препараты растительного происхождения с различной химической структурой, способные проявлять антивирусную активность на различных стадиях репродукции вируса. Большое разнообразие биологически активных соединений, находящихся в растениях, позволяет рассчитывать на возможность получения новых высокоактивных препаратов, обладающих способностью блокировать различные вирусы, в том числе резистентные к существующим коммерческим химиопрепаратам.

Ключевые слова: фитопрепараты, противовирусная активность, репродукция вируса

ANTIVIRAL PREPARATIONS OF PLANT ORIGIN

Bogoyavlenskii A.P., Turmagambetova A.S., Berezin V.E.

Institute of Microbiology and Virology, Almaty, e-mail: anpav_63@mail.ru

The search of new biologically active compounds of plant origin for the treatment and prevention of infection diseases immunosuppression remains one of active branch of pharmaceutical research. The basis of antiviral therapy is influence to the virus or its component at a certain stage of reproduction. The practice medicine has quite an impressive arsenal of antiviral agents that inhibit virus replication in any of the three main stages of viral replication. However, antiviral chemotherapy begins to face the serious problem of the appearance of viral variants that are resistant to certain drugs. It is described the preparations of plant origin with different chemical structure, are capable of exhibiting antiviral activity at different stages of viral replication. A wide variety of biologically active compounds presents in the plants can rely on the possibility of obtaining new highly active substances with the ability to block a variety of viruses, including those resistant to existing commercial chemo preparations.

Keywords: phytopreparations, antiviral activity, virus reproduction

На протяжении всей своей истории человечество соприкасалось с царством растений, используя последние для удовлетворения своих хозяйственных, пищевых и лекарственных целей. Поэтому неудивительно, что даже современные лекарственные препараты разработаны на основе природных соединений. Среди них наиболее известны витамин С, аспирин, хинин, морфин и кодеин. В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению свойств таксола, арглабина, винбластина и некоторых других соединений, полученных на основе растительных препаратов.

Поиск новых биологически активных соединений растительного происхождения для лечения и профилактики иммуносупрессии, инфекционных заболеваний, онкологии и метаболических заболеваний остается активной частью фармацевтических исследований [15]. В последние годы на рынке появилось более 40 новых препаратов природного происхождения, прошедших полный путь от исследования до клинических испытаний [2]. Такое внимание исследователей к природным соединениям обусловлено в первую очередь меньшей

токсичностью растительных препаратов и более широким спектром действия. Некоторые лекарственные соединения растительного происхождения обнаружили способность эффективно блокировать развитие различных вирусов, включая вирус простого герпеса, гриппа, вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита С и В и многие другие [4, 8, 17, 19].

Целью данного сообщения является систематизация данных по действию различных соединений растительного происхождения, способных ингибировать репродукцию вирусов.

Основой противовирусной терапии является воздействие на вирус или его составляющие компоненты на той или иной стадии репродукции. Весь процесс репродукции вирусов может быть условно разделен на три фазы [15]. Первая фаза охватывает события, которые ведут к адсорбции и проникновению вируса в клетку, освобождению его внутренних структурных компонентов и модификации его таким образом, что он способен вызвать инфекцию. Вторая фаза репродукции связана со сложными процессами, в течение которых

происходит экспрессия вирусного генома. Заключительной стадией репродукции является выход вирусного потомства из клетки путем почкования или за счет лизиса, причем в последнем случае клетка погибает [12]. Имеющийся на сегодняшний день арсенал противовирусных средств способен оказывать воздействие на любой из этапов репродукции вируса.

Адсорбция и проникновение вируса в клетку

Взаимодействие вируса с клеткой начинается с процесса адсорбции, т.е. прикрепления вирусных частиц к клеточной поверхности. Этот процесс протекает при наличии соответствующих рецепторов на поверхности клетки и «узнающих» их субстанций на поверхности вируса. Прикрепление вируса к клетке происходит в два этапа, один из которых неспецифический, другой – специфический. Поэтому химиотерапия этого этапа инфекции может быть также разделена на специфическую и неспецифическую. Неспецифическая стадия блокирования адсорбции вируса в первую очередь связана с электростатическими взаимодействиями между вирусом и клет-

кой, поэтому использование полисахаридов и некоторых пептидов, выделенных из растений и несущих большой отрицательный заряд, эффективно ингибирует адсорбцию вирусов. В подобных препаратах необходимы, как минимум, две сульфатные группы на один моносахарид. При этом противовирусная активность возрастает с возрастанием молекулярной массы в интервале от 1 до 10 kD. При меньших, а также больших массах полисахаридов противовирусная активность резко снижена. Не менее интересной группой химических соединений, подавляющих адсорбцию вирусов, можно назвать тритерпеновые сапонины, которые в силу своих структурных особенностей, связываясь с холестерином мембраны, способны изменять пространственную структуру мембраны клетки [13]. Установлено, что наличие у подобных препаратов трех сахарных остатков 3-O- β -хакотриозила увеличивает противовирусную активность соединений. Другой группой препаратов, блокирующих репликацию вирусов, являются полифенольные соединения, не только изменяющие заряд поверхности клетки, но и препятствующие специфической сорбции вируса на рецепторы (рис. 1).

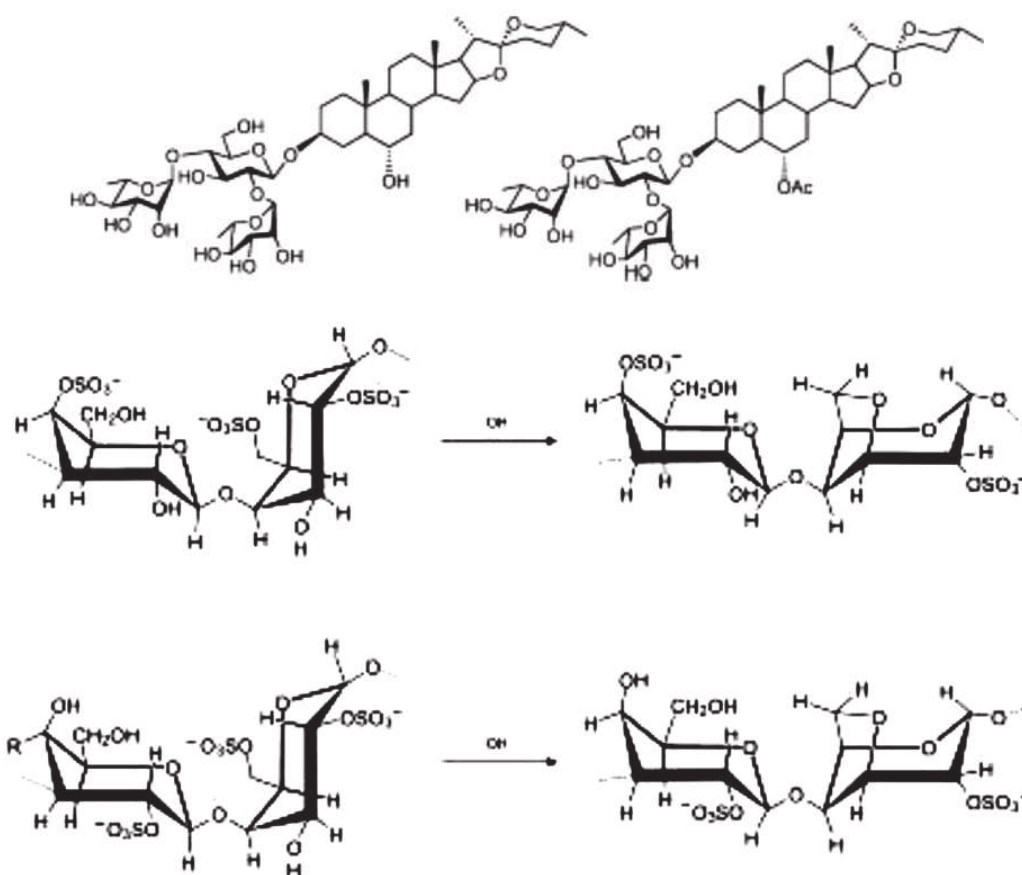


Рис. 1. Соединения, блокирующие стадию адсорбции вируса [4, 8, 13]

Освобождение внутреннего компонента вируса

После проникновения вириона в клетку происходит целый комплекс превращений вируса, смысл которых заключается в удалении вирусных защитных оболочек, препятствующих экспрессии вирусного генома. Этот процесс сопровождается рядом

характерных особенностей: исчезает инфекционность вируса, появляется чувствительность к нуклеазам, возникает устойчивость к нейтрализующему действию антител. Основной группой растительных соединений, способных подавлять репродукцию вирусов на этой стадии, являются аналоги силимарина, лютеолина и кверцетина (рис. 2) [4, 20, 21].

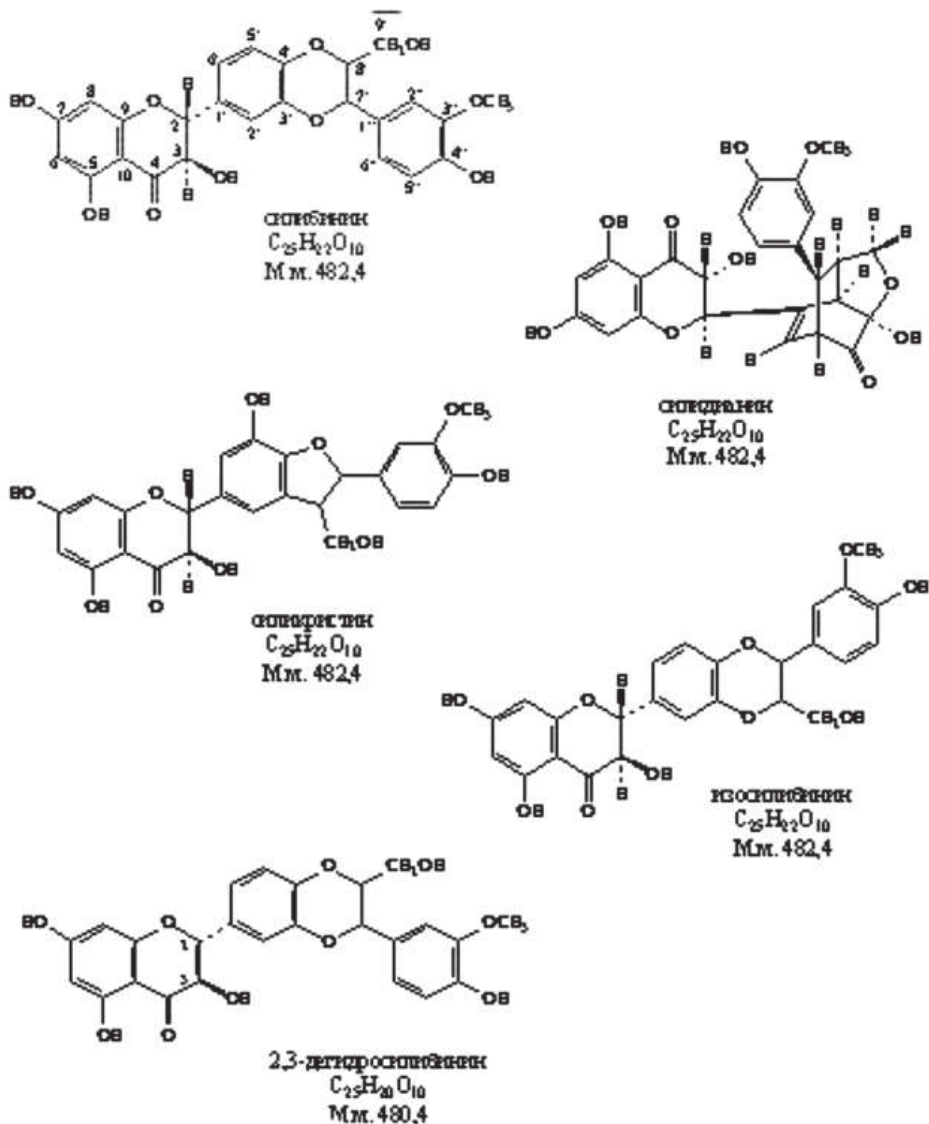


Рис. 2. Соединения, блокирующие освобождение внутреннего компонента вируса

Экспрессия вирусного генома и сборка вирусных частиц

Экспрессия вирусного генома и сборка вирионов являются самыми сложными этапами, включающими транскрипцию нуклеиновых кислот, трансляцию белков, посттрансляционные модификации вирусных белков, репликацию нуклеиновых кислот, сборку вирусных частиц. Этот этап

репродукции вирусов успешно блокируется 2 основными группами растительных соединений: ингибиторами РНК полимераз и ингибиторами посттрансляционных модификаций белков. К таким препаратам относятся алпизарин, госсипол, эпиген и др (рис. 3).

Механизм действия подобных препаратов связан с образованием ацил-ферментных производных и основан на блокировании од-

ной из трех основных областей, критичных для активности аспарагиновой протеазы вируса: каталитическое ядро фермента, со-

держающее пару Asp-Thr/Ser-Gly триад, мобильная flap-область и домен димеризации на N- и C-концах протеазы [1, 10, 14].

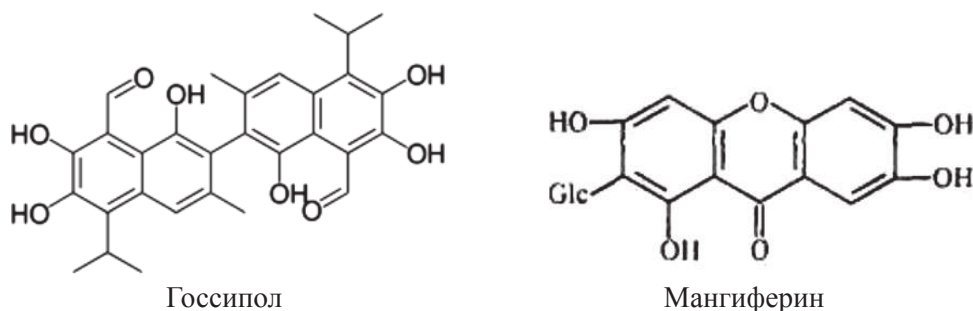


Рис. 3. Соединения, блокирующие экспрессию вирусного генома

Выход вирусного потомства

Завершающим этапом репродукции вируса является выход вирионов из инфицированной клетки. Этот процесс может протекать с помощью почкования вируса и лизиса клетки. Лизис клетки, как правило, сопровождается гибелью клетки. Блокировать такой механизм выхода вируса практически невозможно.

Выход из клетки путем почкования осуществляют вирусы с липопротеиновой оболочкой. При этом способе клетка может длительное время сохранять жизнеспособность и продуцировать вирусное потомство, пока не произойдет полное истощение ее ресурсов. Одним из механизмов блокирования этого этапа репродукции вируса является использование ингибиторов фер-

ментативной активности вируса, участвующей в почковании вируса. Разработка препаратов группы ингибиторов фермента вируса гриппа – нейраминидазы (NA) – является успешным достижением современной вирусологической науки последних лет – так называемого «рационального лекарственного дизайна», поскольку при синтезе данного препарата были использованы современные знания третичной структуры NA как антигена и фермента [3, 6].

Препараты с антинейраминидазным действием «имитируют» структуру натуральных субстратов каталитического сайта NA (рис. 4), что «привлекает» вирус к большему взаимодействию с ними [5, 18]. К подобным соединениям относятся коричные и окискоричные кислоты, галлаты и др.

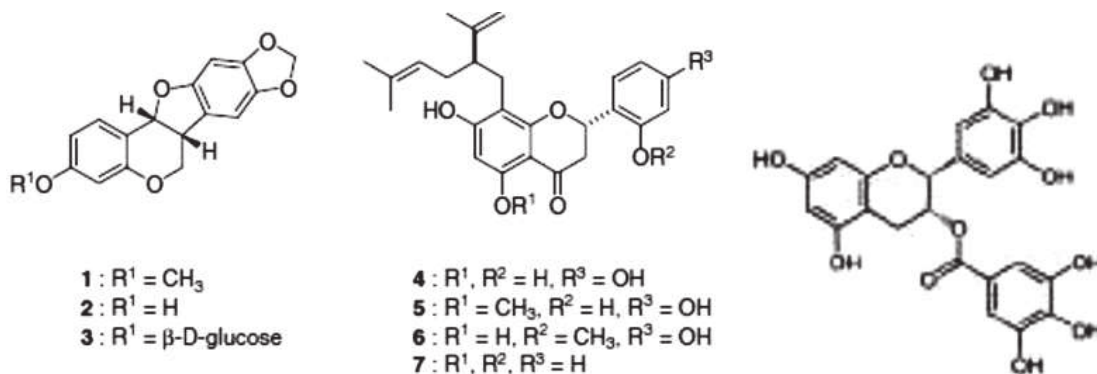


Рис. 4. Структура ингибиторов нейраминидазы [7, 9, 16]

Заключение

На сегодняшний день практическая медицина обладает достаточно внушительным арсеналом противовирусных средств, способных подавлять репродукцию вируса на любой стадии процесса. Однако, несмотря на определенные успехи, достигнутые в вирусной химиотерапии, клиническая практика сталкивается с серьезной проблемой появления вариантов вируса, устойчивых к тем или иным препаратам.

Изучение растительных препаратов, обладающих антивирусными свойствами (алпизарин, эпиген, протеклазид, госсипол), показало, что за счет разных механизмов действия препаратов (противовирусное и иммуностимулирующее) появление вирусов, устойчивых к данным препаратам, не наблюдается. Большое разнообразие биологически активных соединений, находящихся в растениях, позволяет рассчитывать на возможность получения новых высокоак-

тивных препаратов, обладающих способностью блокировать различные вирусы, в том числе, резистентные к существующим коммерческим химиопрепаратам. Подобные препараты, сочетающие в себе свойства иммуностимулирующих и противовирусных соединений, можно рекомендовать для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, ассоциированных с иммунодефицитным состоянием, в том числе таких, как грипп, ВИЧ, гепатит С и др. [11, 17].

Список литературы

1. Этиотропная лекарственная терапия вирусных инфекций / Г.А. Галегов, В.Л. Андронova, Н.А. Леонтьева и др. // *Вопр. вирусол.* – 2004. – № 3. – С. 35–40.
2. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Современные представления об инфекционной патологии и основные направления совершенствования стратегии ее профилактики // *Вестник РАМН.* – 2000. – № 1. – С. 3–6.
3. Balfour H. *Antiviral Drugs // Drug Therapy.* New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1255–1268.
4. Balunas, M.J.; Kinghorn, A.D. Drug discovery from medicinal plants // *Life Sci.* – 2005. – 78. – P. 431–441
5. Bantia S., Parker C.D., Ananth S.L. et al. Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir // *Antimicrob. Agents and Chemother.* – 2001. – Vol. 45, № 4. – P. 1162–1167.
6. Boltz D.A., Aldridge J.R., Webster R.G., et al. Drugs in development for influenza // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70. – P. 1349–1362.
7. Calland, N.; Albecka, A.; Belouzard, S.; Wychowski, C.; Duverlie, G.; Descamps, V.; Hober, D.; Dubuisson, J.; Rouillé, Y.; Séron, K. (–) Epigallocatechin-3-gallate is a new inhibitor of hepatitis C virus entry // *Hepatology* – 2012. – Vol. 55. – P. 720–729.
8. Calland N., Dubuisson J., Rouillé Y., Séron K. Hepatitis C Virus and Natural Compounds: A New Antiviral Approach? // *Viruses.* – 2012. – № 4. – P. 2197–2217.
9. Ciesek, S.; von Hahn, T.; Colpitts, C.C.; Schang, L.M.; Friesland, M.; Steinmann, J.; Manns, M.P.; Ott, M.; Wedemeyer, H.; Meuleman, P.; et al. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1947–1955.
10. Deyrup M., Sidwell R., Little R. et al. Improved delivery through biological membranes. Synthesis and antiviral activity of a series of ribavirin chemical delivery systems: 2' and 3' derivatives // *Antiviral Chem. and Chemother.* – 1991. – Vol. 2. – P. 337–356.
11. Fabricant D.S., Farnsworth N.R. The value of plants used in traditional Medicine for drug discovery // *Environmental Health Perspectives.* – 2001. – Vol. 109. – P. 69–75.
12. Krug R.M., Aramini J.M. Emerging antiviral targets for influenza A virus // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 30. – P. 269–277.
13. Li Y., Jiang R., Ooi L.S. et al. Antiviral triterpenoids from the medicinal plant *Schefflera heptaphylla* // *Phytother. Res.* – 2007. – Vol. 21. – P. 466–470.
14. Patick A.K., Potts K.E. Protease inhibitors as antiviral agents // *Clinic. Microbiol. Rev.* – 1998. – Vol. 11, № 4. – P. 614–627.
15. Preziosi P. Influenza pharmacotherapy: present situation, strategies and hopes // *Expert Opin. Pharmacotherapy.* – 2011. – P. 23–30.
16. Ryu Y. B., Curtis-Long M.J., Kim J.H., Jeong S.H., Yang M.S., Lee K.W., Lee W.S., Park K.H. Pterocarpanes and flavanones from *Sophora flavescens* displaying potent neuraminidase inhibition // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2008. – Vol. 18. – P. 6046–6049.
17. Safrin S. Antiviral agents. Basic and clinical pharmacology. In: Katzung B.G., editor, McGraw-Hill. – New York, 2007. – P. 815.
18. Sidwell R. Ribavirin: A review of antiviral efficacy // *Abstr. Recent. Res. Devel. in Antimicrob. Agents and Chemother.* (G. Pandalai, ed.) *Research Signpost.* – India, 1995. – Vol. 1. – P. 219–256.
19. Thayer A.M. Flu fighters // *Chem. Eng. News.* – 2009. – Vol. 87. – P. 15–26.
20. Wagoner, J.; Morishima, C.; Graf, T.N.; Oberlies, N.H.; Teissier, E.; Pécheur, E.I.; Tavis, J.E.; Polyak, S.J. Differential in vitro effects of intravenous versus oral formulations of silibinin on the HCV life cycle and inflammation // *PLoS One.* – 2011. – P. e164–174.
21. Wagoner, J.; Negash, A.; Kane, O.J.; Martinez, L.E.; Nahmias, Y.; Bourne, N.; Owen, D.M.; Grove, J.; Brimacombe, C.; Mc-

Keating, J.A.; et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1912–1921.

References

1. Galegov G.A., Andronova V.L., Leont'eva N.A. i dr. *JEtiotropnaja lekarstvennaja terapija virusnyh infekcij // Vopr. virusol.* 2004. no. 3. pp. 35–40.
2. Pokpovskij V.I., Onishhenko G.G., CHEpkasskij B.L. *Sovpemyenne ppedstavlenija ob infekcionnoj patologii i osnovnye nappavlenija sovepshenstvovaniya strapetigii ee pprofilaktiki // Vestnik RAMN.* 2000. no. 1. pp. 3–6.
3. Balfour H. *Antiviral Drugs // Drug Therapy.* New Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P.1255 1268
4. Balunas, M.J.; Kinghorn, A.D. Drug discovery from medicinal plants // *Life Sci.* 2005. 78. – pp. 431–441.
5. Bantia S., Parker C.D., Ananth S.L. et al. Comparison of the anti influenza virus activity of RWJ 270201 with those of oseltamivir and zanamivir // *Antimicrob. Agents and Chemother.* 2001. Vol. 45, no. 4. pp. 1162–1167.
6. Boltz D.A., Aldrige J.R., Webster R.G., et al. Drugs in development for influenza // *Drugs.* 2010. Vol. 70. pp. 1349–1362.
7. Calland, N.; Albecka, A.; Belouzard, S.; Wychowski, C.; Duverlie, G.; Descamps, V.; Hober, D.; Dubuisson, J.; Rouillé, Y.; Séron, K. (–) Epigallocatechin 3 gallate is a new inhibitor of hepatitis C virus entry // *Hepatology* 2012. Vol. 55. pp. 720–729.
8. Calland N., Dubuisson J., Rouillé Y., Séron K. Hepatitis C Virus and Natural Compounds: A New Antiviral Approach? // *Viruses.* 2012. 4. pp. 2197–2217.
9. Ciesek, S.; von Hahn, T.; Colpitts, C.C.; Schang, L.M.; Friesland, M.; Steinmann, J.; Manns, M.P.; Ott, M.; Wedemeyer, H.; Meuleman, P.; et al. The green tea polyphenol, epigallocatechin 3 gallate, inhibits hepatitis C virus entry // *Hepatology.* 2011. Vol. 54. pp. 1947–1955.
10. Deyrup M., Sidwell R., Little R. et al. Improved delivery through biological membranes. Synthesis and antiviral activity of a series of ribavirin chemical delivery systems: 2' and 3' derivatives // *Antiviral Chem. and Chemother.* 1991. Vol. 2. pp. 337–356.
11. Fabricant D.S., Farnsworth N.R. The value of plants used in traditional Medicine for drug discovery // *Environmental Health Perspectives.* 2001. Vol. 109. pp. 69–75.
12. Krug R.M., Aramini J.M. Emerging antiviral targets for influenza A virus // *Trends. Pharmacol. Sci.* 2009. Vol. 30. pp. 269–277.
13. Li Y., Jiang R., Ooi L.S. et al. Antiviral triterpenoids from the medicinal plant *Schefflera heptaphylla* // *Phytother. Res.* 2007. Vol. 21. pp. 466–470.
14. Patick A.K., Potts K.E. Protease inhibitors as antiviral agents // *Clinic. Microbiol. Rev.* 1998. Vol. 11, no. 4. pp. 614–627.
15. Preziosi P. Influenza pharmacotherapy: present situation, strategies and hopes // *Expert Opin. Pharmacotherapy.* 2011. Vol. P. 23–30.
16. Ryu Y.B., Curtis Long M.J., Kim J.H., Jeong S.H., Yang M.S., Lee K.W., Lee W.S., Park K.H. Pterocarpanes and flavanones from *Sophora flavescens* displaying potent neuraminidase inhibition // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2008. Vol. 18. pp. 6046–6049.
17. Safrin S. Antiviral agents. Basic and clinical pharmacology. In: Katzung B.G., editor, McGraw Hill, New York. 2007. pp. 815.
18. Sidwell R. Ribavirin: A review of antiviral efficacy // *Abstr. Recent. Res. Devel. in Antimicrob. Agents and Chemother.* (G. Pandalai, ed.) *Research Signpost.* India, 1995. Vol. 1. pp. 219–256.
19. Thayer A.M. Flu fighters // *Chem. Eng. News.* 2009. Vol. 87. pp. 15–26.
20. Wagoner, J.; Morishima, C.; Graf, T.N.; Oberlies, N.H.; Teissier, E.; Pécheur, E.I.; Tavis, J.E.; Polyak, S.J. Differential in vitro effects of intravenous versus oral formulations of silibinin on the HCV life cycle and inflammation // *PLoS One.* 2011. pp. e164–174.
21. Wagoner, J.; Negash, A.; Kane, O.J.; Martinez, L.E.; Nahmias, Y.; Bourne, N.; Owen, D.M.; Grove, J.; Brimacombe, C.; McKeating, J.A.; et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle // *Hepatology.* 2010. Vol. 51. pp. 1912–1921.

Рецензенты:

Саятов М.Х., д.б.н., академик НАН РК, профессор, главный научный сотрудник, РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, г. Алматы;
 Жуматов К.Х., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, г. Алматы.

Работа поступила в редакцию 06.05.2013.